

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 15.06.01.

30 Priorité :

43 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 20.12.02 Bulletin 02/51.

56 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : Se reporter à la fin du
présent fascicule

60 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

71 Demandeur(s) : CENTRE NATIONAL DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE CNRS Etablissement
public à caractère scientifique et technologique — FR.

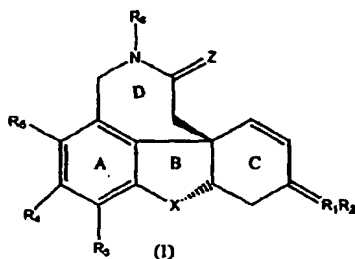
72 Inventeur(s) : THAL CLAUDE, GUILLOU
CATHERINE, BEUNARD JEAN LUC, GRAS EMMA-
NUEL et POTIER PIERRE.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) : REGIMBEAU.

54 SYNTHESE TOTALE DE LA GALANTHAMINE, DE SES ANALOGUES ET DE SES DERIVES.

57 Procédé de synthèse de la galanthamine, de ses ana-
logues et de ses dérivés, de formule (1) pe -SO, un groupe -SO₂, un groupe -NR₆ où R₆ est tel que
défini précédemment où est un groupe protecteur d'amine.

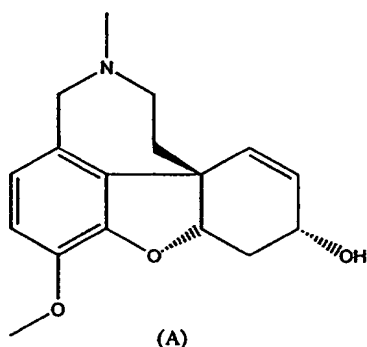


dans laquelle R₁ est un atome d'hydrogène, R₂ est un
groupe hydroxy, R₁ et R₂ forment ensemble = O, R₃, R₄ et
R₅ sont chacun indépendamment l'un de l'autre un atome
d'hydrogène, un groupe hydroxy ou un groupe (C₁-C₁₂) alk-
oxy, R₆ est un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₁₂) alk-
yle, un groupe - (CH₂)_nNR₇R₈ ou un groupe - (CH₂)
_nN⁺R₇R₈R₉ où n = 1 à 12, Z représente soit deux atomes
d'hydrogène, soit un atome d'oxygène et X est un atome
d'oxygène, un atome de soufre, un atome d'azote, un grou-



La présente invention concerne un procédé de
5 synthèse de la galanthamine, de ses analogues et ses
dérivés, ainsi que les intermédiaires de synthèse
correspondants.

La (-)-galanthamine de formule (A)



est un alcaloïde isolé de la famille des *Amaryllidaceae*
10 qui agit comme un inhibiteur compétitif, sélectif et
réversible de l'acétylcholinestérase (Harvey A.L. (1995),
Pharmac. Ther., **68**, 113).

Elle a été utilisée depuis plusieurs années dans le
traitement de la myasthénie et dans certaines maladies
15 neurologiques comme la poliomyélite, comme agent
anticurare et comme agent parasymphaticomimétique.

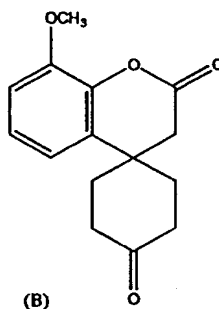
Surtout, ce composé augmente les fonctions
cognitives des malades atteints de la maladie
d'Alzheimer, maladie caractérisée par des dommages de la
20 neurotransmission cholinergique (Weinstock M. (1999), *CNS*
Drugs, **12**, 307). Actuellement, la galanthamine est
commercialisée dans cette indication en Autriche et en
Suède et devrait l'être prochainement dans les autres
pays d'Europe et aux Etats-Unis.

La (-)-galanthamine peut être extraite de différentes sources végétales, notamment à partir de *Galanthus nivalis*, *G. narcissus*, *G. leucojum* ou *G. crinum*, mais en très faibles quantités insuffisantes
5 pour un usage commercial.

La synthèse de la galanthamine a été réalisée pour la première fois par Barton D.H.R. et al. (*J. Chem. Soc.* (1962), 806), l'étape clé de ce procédé étant la cyclisation oxydative du phénol dont le rendement est
10 seulement de 0,5%. De nombreuses équipes ont cherché à améliorer les rendements de ce procédé de synthèse pour permettre son utilisation à l'échelle industrielle; ainsi Czollner L. et al. (*Tetrahedron Letters* (1998), 39, 2087) ont obtenu un rendement de 45 à 50% et Krikorian et al.
15 (*Synthetic Communications* (2000), 30 (16), 2833) des rendements de 60%. Toutefois, malgré l'augmentation de ces rendements, ces procédés restent difficiles à mettre en œuvre à l'échelle industrielle.

Aussi, plusieurs équipes ont essayé de mettre au
20 point des synthèses de la galanthamine, de ses analogues et dérivés par des voies non biomimétiques.

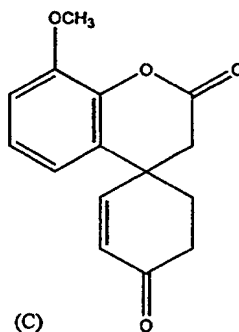
Ainsi, l'équipe de Ishisaki M. et al. (*J. Org. Chem.* (1993), 58, 3877) décrit une synthèse par réaction radicalaire de la lycoramine, alcaloïde de la famille de
25 la galanthamine. Suite à une analyse rétrosynthétique de la lycoramine (1,2-dihydrogalanthamine), les auteurs montrent que le composé de structure (B)



ne peut conduire qu'à la synthèse totale de la lycoramine, en 3 étapes avec un rendement global de 13%. Cet intermédiaire ne permet donc pas d'accéder à la galanthamine.

5 La galanthamine et ses dérivés comme la lycoramine se caractérisent par la présence d'un carbone quaternaire spirannique dont la création s'est révélée être l'étape limitante dans la synthèse totale.

10 Les inventeurs ont été les premiers à décrire une nouvelle stratégie pour former ce carbone quaternaire critique de la lycoramine (Gras E. et al., *Tetrahedron Letters* (1999), **40**, 9243) en utilisant une réaction intramoléculaire de Heck; ils ont synthétisé l'intermédiaire de formule (C)



15 à partir duquel ils ont préparé la lycoramine par introduction d'un groupe amine, cyclisation de Pictet-Spengler, et réduction par LiAlH_4 dans le tétrahydrofurane selon la méthode décrite par Ishisaki M. (référence déjà citée).

20 Plus récemment, Trost B.M. et al. (*J. Am. Chem. Soc.* (2000), **122** (45), 11262) ont décrit la première synthèse énantiosélective complète de la (-)-galanthamine qui n'utilise pas le couplage oxydatif du phénol: ils

réalisent une cyclisation par une réaction intramoléculaire de Heck en présence d'un ligand bidentate d'alkylphosphine et d'un catalyseur au palladium.

5 Toutefois, cette synthèse comprend 15 étapes et le rendement global est de 1%.

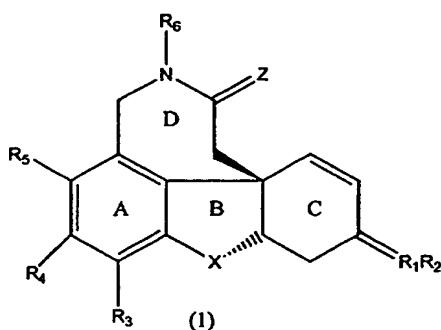
 Pilger C. et al. (*Synlett* (2000), 8, 1163) et Parsons P.J. et al. (*Tetrahedron Letters*, (2001), 42, 2209) ont également décrit de nouvelles voies de synthèse
10 du squelette de la 3-déoxygalanthamine en utilisant une réaction intramoléculaire sélective de Heck comme étape clé. Cette approche ne permet pas la création de la fonction allylique essentielle pour l'activité biologique.

15 Compte-tenu de l'importance du marché de la galanthamine, de ses dérivés et de ses analogues, il est absolument indispensable de mettre au point une synthèse qui soit facile, rapide et économiquement viable.

 Or, les inventeurs ont trouvé de manière
20 surprenante qu'en utilisant un agent oxydant mélangé à un support, ils obtenaient à partir du composé de formule

(C) ou d'un analogue, la galanthamine ou ses dérivés dans des conditions compatibles avec une utilisation
25 industrielle.

 Aussi, l'invention a-t-elle pour objet un procédé de synthèse des composés de formule (1)



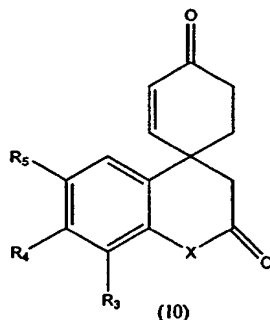
dans laquelle

soit R₁ représente un atome d'hydrogène et R₂ représente un groupe hydroxy, soit R₁ et R₂ forment ensemble =O,

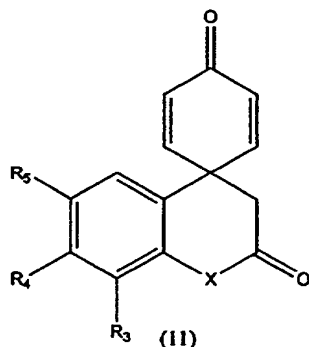
R₃, R₄ et R₅ représentent chacun indépendamment l'un de
 5 l'autre un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy ou un groupe (C₁-C₁₂)alcoxy,

R₆ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₁₂) alkyle, un groupe $-(CH_2)_nNR_7R_8$ un groupe $-(CH_2)_nN^+R_7R_8R_9$ où n = 1 à 12, R₇ et R₈ représentent chacun indépendamment
 10 l'un de l'autre, un atome d'hydrogène; un radical cyano; (C₁-C₄)alkyle; aryl(C₁-C₄)alkyle; aryl(C₁-C₄)alcényle; (C₁-C₄)alkyl-carbonyle ou arylcarbonyle; les radicaux alkyle, alcényle et aryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents
 15 choisis parmi les radicaux halo, hydroxy, alcoxy, alkylthio, acyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, cyano, nitro, mercapto ou amino, le radical amino étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyles identiques ou différents; ou R₇ et R₈
 20 sont liés entre eux et forment, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle; et R₉ représente un atome d'hydrogène, un radical cyano,

- (C₁-C₄)alkyle, aryl(C₁-C₄) alkyle, aryl(C₁-C₄)alcényle, alkylcarbonyle ou arylcarbonyle, les radicaux alkyle, alcényle et aryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis
- 5 parmi les radicaux halo, hydroxy, alcoxy, alkylthio, acyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, cyano, nitro, mercapto ou amino, le radical amino étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyles identiques ou différents;
- 10 Z représente soit deux atomes d'hydrogène, soit un atome d'oxygène et
- X représente soit un atome d'oxygène, soit un atome de soufre, soit un atome d'azote, soit un groupe -SO, soit un groupe -SO₂, soit un groupe -NR₆ où R₆ est tel que
- 15 défini précédemment ou représente un groupe protecteur d'amine,
- caractérisé en ce qu'il comprend une étape dans laquelle on réalise l'oxydation d'une cétone α,β-éthylénique de formule (10)



- 20 en spirodiénone de formule (11),



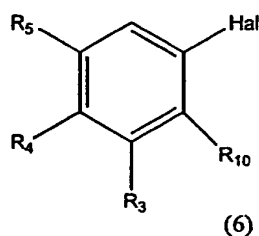
Dans un mode de réalisation avantageux du procédé, le support est un mélange de silice et d'alumine.

Dans un mode de réalisation particulièrement avantageux, le mélange de silice et d'alumine est un
5 mélange 50/50.

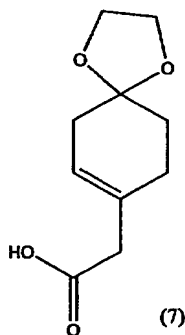
Dans un mode préféré de réalisation, l'oxydation est réalisée en présence d'anhydride benzènesélininique mélangé à un support, de préférence inorganique. A titre
10 d'exemple, on peut cité notamment les tamis moléculaires dont la taille est comprise de préférence entre 3 et 5 Å et les mélanges silice/alumine.

Les composés de formule (1) sont des analogues et des dérivés de la galanthamine, notamment les analogues basiques de la galanthamine dans lesquels l'atome d'azote
15 du cycle D est salifiable et les analogues comportant une fonction iminium dans le cycle D, tels ceux décrits dans le demande internationale WO 97/03987 et dans l'article de Mary A. et al. (*Bioorganic and Medicinal Chemistry* (1998), 6, 1835). Ces composés possèdent 3 carbones
20 asymétriques et peuvent donc exister sous la forme de stéréoisomères purs ou en mélanges. De préférence, le carbone 3 est de configuration α comme dans la galanthamine naturelle.

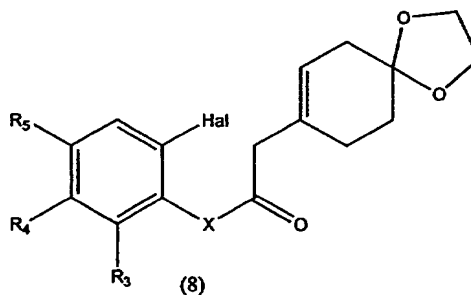
Dans un mode de réalisation avantageux du procédé selon l'invention, on fait réagir un dérivé de formule (6)



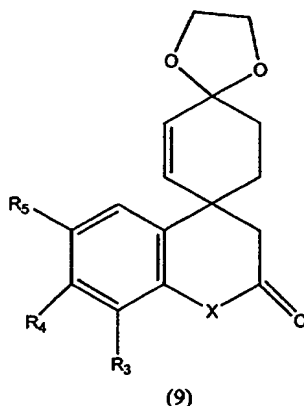
dans laquelle Hal représente un atome d'halogène choisi
5 parmi les atomes de brome et d'iode, R_3 , R_4 et R_5 sont tels que définis dans la revendication 1 et R_{10} représente un groupe amine ou un groupe hydroxy, avec l'acide (1,4-dioxaspiro[4.5]déc-7-en-8-yl)-acétique de formule (7),



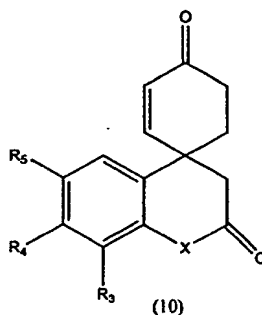
10 on obtient un composé de formule (8)



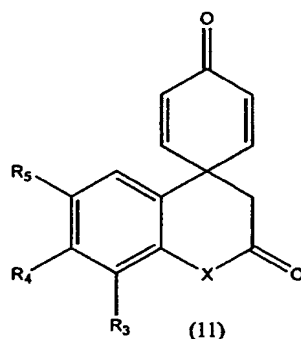
que l'on cyclise par une réaction intramoléculaire de Heck pour obtenir un composé de formule (9)



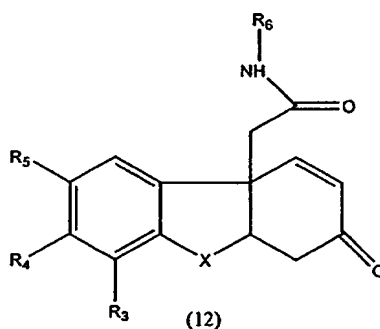
la réaction de cyclisation est réalisée dans des conditions classiques connues de l'homme du métier, notamment en présence d'un catalyseur au palladium ou d'un catalyseur précurseur de palladium 0, comme par exemple le tris(dibenzylidèneacétone)-dipalladium, et de dérivés de bidentate alkylphosphine comme par exemple du 1,2-bis (diphénylphosphino)éthane (dppe) ou du 1,2-bis(dicyclohexylphosphino)éthane (dcpe), et dans un mélange d'acétate de thallium et d'acétonitrile ou de diméthylacétamide; ensuite on déprotège la fonction dioxolane du composé de formule (9), par exemple en présence d'un accepteur d'hydruure comme par exemple le tétrafluoroborate de triphénylcarbénium ou l'hexafluorophosphate de triphénylcarbénium pour obtenir la cétone α,β -éthylénique de formule (10)



que l'on oxyde en présence d'anhydride benzèneseleninique additionné à un mélange de silice et d'alumine, de préférence 50/50, pour obtenir un composé de formule (11)



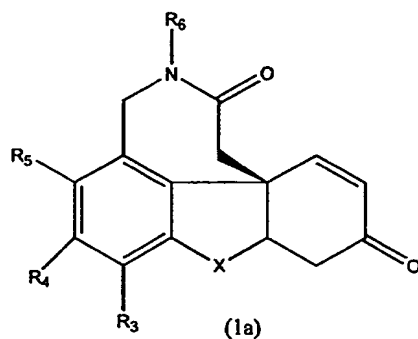
dans laquelle R_3 , R_4 et R_5 et X sont tels que définis précédemment; sur ledit composé de formule (11) on introduit ensuite le groupe aminé par ouverture de la lactone avec une amine de formule NHR_6 où R_6 est tel que défini précédemment; cette réaction est accompagnée d'une réaction d'addition spontanée, de type Michael, du phénol
 10 généré intermédiairement, sur la diénone pour former avec un rendement quantitatif l'amide correspondant de formule (12)



dans laquelle R_3 , R_4 , R_6 et X sont tels que définis précédemment.

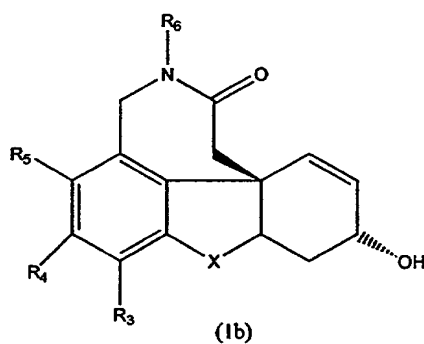
15 Ensuite, on cyclise l'amide de formule (12), par exemple par une réaction de type Pictet-Spengler; ladite réaction peut être réalisée en présence de

paraformaldéhyde et d'acide trifluoroacétique; on obtient alors un composé de formule (1a)

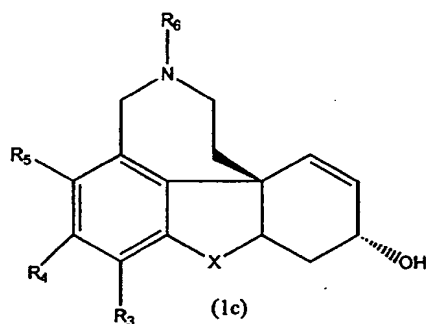


dont la réduction diastéréosélective, par exemple par le L-Sélectride[®], conduit au dérivé correspondant de formule

5 (1b)



lui-même réduit dans des conditions classiques pour obtenir le composé final correspondant de formule (1c)

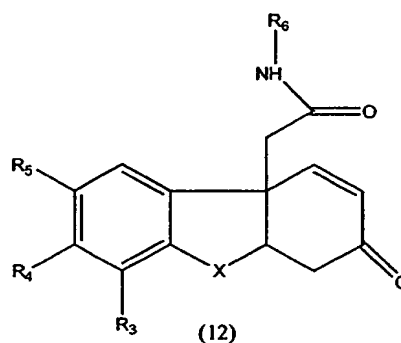
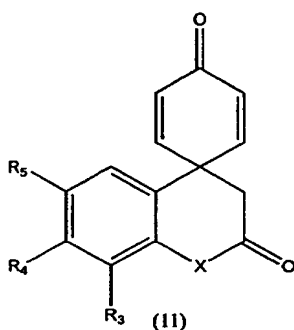


Selon un autre mode de réalisation de l'invention, dans le cas où l'on veut obtenir les composés de formule (1a) à (1c) optiquement actifs, alors on soumet le composé (12) ou (1a) à un dédoublement dans des conditions classiques connues de l'homme du métier et on procède selon les étapes décrites précédemment.

Dans un mode de réalisation particulièrement avantageux de l'invention, le procédé permet d'obtenir la galanthamine sous forme de racémate ou de ses isomères optiquement purs.

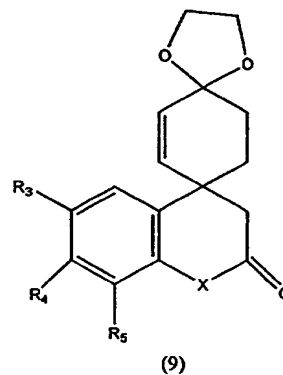
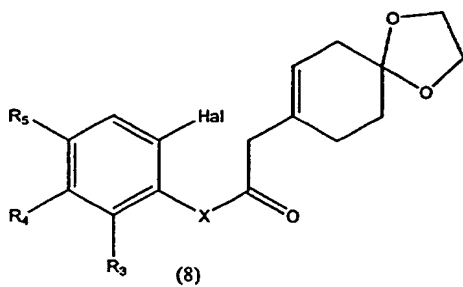
Le procédé selon l'invention permet d'obtenir la galanthamine, ses analogues et ses dérivés en un nombre d'étapes raisonnables compatibles avec une procédure industrielle.

L'invention a également pour objet des composés de formule (11) et (12)



dans lesquelles R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et X sont tels que définis précédemment, utiles comme intermédiaires de synthèse.

L'invention a aussi pour objet des composés de formule (8) et (9)



5

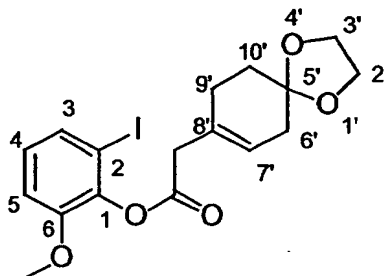
dans lesquelles Hal , R_3 , R_4 et R_5 sont tels que définis précédemment et X représente un atome de soufre, un atome d'azote, un groupe $-SO$, un groupe $-SO_2$, un groupe $-NR_6$ où R_6 est tel que défini précédemment ou représente un

10 groupe protecteur d'amine.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

Exemple 1: Synthèse totale de la galanthamine

- 5 1.1 (1',4'-dioxaspiro[4.5]déc-7'-èn-8'-yl)-acétate de 2-iodo-6-méthoxy-phényle (8)



- À 500 mg (2,52 mmol; 1,05 éq.) d'acide-(1,4-dioxaspiro[4.5]déc-7'-èn-8'-yl)-acétique (7) en solution
 10 dans 10 ml de CH_2Cl_2 à 0°C , sont additionnés progressivement 970 mg (5,05 mmol; 2,10 éq.) de EDC en solution dans 30 ml de CH_2Cl_2 , puis 308 mg (2,52 mmol; 1,05 éq.) de déméthylaminopyridine en solution dans 10 ml de CH_2Cl_2 . Le milieu réactionnel est agité pendant 15
 15 minutes à 0°C , puis 600 mg (2,4 mmol; 1,00 éq.) de 2-iodo-6-méthoxy-phénol 6 en solution dans 10 ml de CH_2Cl_2 sont ajoutés. Après 5 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est hydrolysé et extrait avec de l'acétate d'éthyle (AcOEt). La phase organique
 20 est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous vide. Le résidu est purifié par flash-chromatographie sur gel de silice (élution : Heptane / AcOEt: 7/3) pour conduire à 825 mg (80%) de (1',4'-dioxaspiro[4.5]déc-7'-èn-8'-yl)-acétate de 2-iodo-6-méthoxy-phényle 8 sous forme d'une huile incolore.
 25

Analyse élémentaire: calculée pour $C_{17}H_{19}IO_5$: C, 47,46; H, 4,45; O, 18,59; mesurée: C, 47,34; H, 4,45; O, 18,41

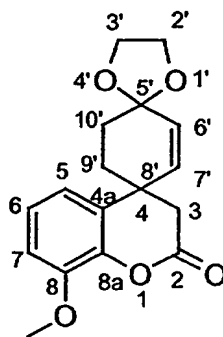
I.R. ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}): 1764 (C=O); 1586 (C=C); 1468 (Car-C); 1267 (Car-O); 1117 (C-O)

5 S.M. (I.E., m/z): 430 (M^+); 250 ($M^+ - C_{10}H_{12}O_3$); 180 ($M^+ - C_7H_7IO_2$)

RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ (ppm): 7,37 (1H, dd, $J_{4-3} = 6,0$, $J_{4-5} = 3,0$, H4); 6,95-6,90 (2H, m, H3, H5); 5,67 (1H, s large, H7'); 4,00 (4H, s, H2', H3'); 3,80 (3H, s, OCH_3);
10 3,32 (2H, s, CH_2); 2,47-2,33 (4H, m, H6', H9'); 1,85 (2H, t, $J = 6,4$, H10')

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 168,4 (C=O); 152,2 (C6); 141,7 (C1); 131,3 (C3); 130,1 (C8'); 128,2 (C5); 124,2 (C7'); 112,9 (C6) 107,4 (C5') ; 92,4 (C2) ; 64,8 (C2', C3') ; 56,2 (OCH_3) ; 42,3 (CH_2) ; 36,0 (C6') ; 31,5
15 (C10') ; 28,4 (C9')

1.2 8-méthoxy-3,4,4a,8a-tétrahydro-1',4'-dioxaspiro-chromèn-2-one-[4,8']-déc-6'-ène (9)



20

39 mg (0,04 mmol; 0,1 équ.) de tris(dibenzylidèneacétone)-dipalladium et 33 mg (0,08 mmol; 0,2 équ.) de 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane en solution dans 10 ml de MeCN sont chauffés durant 30
25 minutes à 90°C. 117 mg (0,44 mmol; 1,2 équ.) d'acétate de

thallium et 160 mg (0,37 mmol; 1,0 éq.) de (1',4'-dioxaspiro[4.5]déc-7'-èn-8'-yl)-acétate de 2-iodo-6-méthoxyphényle (8) sont alors additionnés au milieu réactionnel. Après 72 heures d'agitation à 90°C, le milieu réactionnel
 5 est filtré sur célite et évaporé sous pression réduite. La purification par chromatographie sur gel de silice (élution: Heptane/AcOEt: 7/3) du résidu obtenu conduit à 12,5 mg (67%) de 8-méthoxy-3,4,4a,8a-tétrahydro-1',4'-dioxaspiro-chromèn-2-one-[4,8']-déc-6'-ène 9 isolés sous
 10 la forme d'une poudre blanche.

P.F.: 101°C

Analyse élémentaire: calculée pour C₁₇H₁₈O₅: C, 67,54; H, 6,00; O, 26,46; mesurée: C, 67,37; H, 6,05; O, 26,46.

S.M.H.R. (I.C., m/z): calculée pour C₁₇H₁₉O₅⁺: 303,11543 ;
 15 mesurée: 303,12277

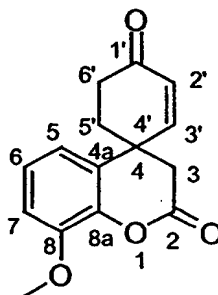
I.R. (CHCl₃) ν (cm⁻¹): 1766 (C=O) ; 1583 (C=C) ; 1481 (CAR-C); 1233 (Car-O) ; 1090 (C-O)

S.M. (I.C., m/z) : 303 (MH⁺)

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm): 7,08 (1H, dd, J₆₋₅ = J₆₋₇ =
 20 8,0, H6); 6,91 (1H, dd, J₇₋₆ = 8,0, J₇₋₅ = 1,5, H7); 6,81 (1H, dd, J₅₋₆ = 8,0, J₅₋₇ = 1,5, H5); 5,94 (1H, d, J_{6'-7'} = 10,0, H6'); 5,68 (1H, d, J_{7'-6'} = 10,0, H7'); 4,05-3,97 (4H, m, H2', H3'); 3,90 (3H, s, OCH₃); 2,80 (1H, d, J_{gem} = 15,4, H3); 5,38 (1H, d, J_{gem} = 15,4, H3); 1,95-1,76 (4H,
 25 m, H9', H10')

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) δ (ppm): 166,7 (C2); 148,6 (C8); 140,1 (C8a); 134,8 (C6'); 131,4 (C7'); 128,6 (C4a); 124,1 (C5); 119,9 (C6) 112,4 (C7); 105,8 (C5'); 65,9 (C2', C3'); 60,1 (OCH₃); 41,5 (C3); 39,0 (C4); 32,8 (C10');
 30 30,4 (C9')

1.3 8-méthoxy-3,4,4a,8a-tétrahydro-spiro-chromèn-2-one-[4,4']-cyclohex-2'-èn-1'-one (10)



À 1,10 g (3,68 mmol; 1,0 équ.) de 8-méthoxy-3,4,4a,8a-tétrahydro-1',4'-dioxaspiro-chromèn-2-one-[4,8']-déc-6'-ène (9) solubilisés dans 50 ml de CH_2Cl_2 anhydre, sont ajoutés 1,21 g (3,68 mmol; 1,0 équ.) de tétrafluoroborate de triphénylcarbénium. Après 1 heure d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est hydrolysé avec de l'eau puis extrait avec du CH_2Cl_2 . La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous vide. La purification par flash-chromatographie sur gel de silice (élution: Heptane/AcOEt : 8/2 puis 5/5) du résidu obtenu conduit à 940 mg (100%) de 8-méthoxy-3,4,4a,8a-tétrahydro-spiro-chromèn-2-one-[4,4']-cyclohex-2'-èn-1'-one (10) isolés sous la forme d'une poudre blanche.

P.F.: 130°C

20 Analyse élémentaire: calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_4$: C, 69,76 ; H, 5,46 ; O, 24,78 ; mesurée: C, 69,53 ; H, 5,61 ; O, 24,76.

I.R. (CHCl_3) ν (cm^{-1}): 1770 (C=O); 1680 (O-C=O) ; 1585 (Car-C) ; 1480 (Car-C) ; 1248 (Car-O)

S.M. (I.C., m/z): 259 (MH^+)

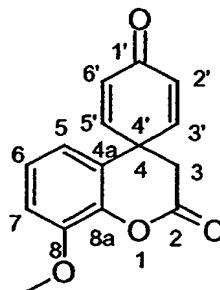
25 RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 7,13 (1H, dd, $J_{6-5} = J_{6-7} = 8,0$, H6); 6,98 (1H, dd, $J_{7-6} = 8,0$, $J_{7-5} = 1,3$, H7); 6,75

(1H, dd, $J_{5-6} = 8,0$, $J_{5-7} = 1,3$, H5); 6,70 (1H, d, $J_{3'-2'} = 10,1$, H3'); 6,30 (1H, d, $J_{2'-3'} = 10,1$, H2'); 3,92 (3H, s, OCH3); 2,93 (1H, d, $J_{gem} = 15,5$, H3) ; 2,86 (1H, d, $J_{gem} = 15,5$, H3) ; 2,44 (2H, dd, $J_{5'-6'} = 6,0$, $J_{gem} = 12$, H5')
 5 ; 2,19 (2H, dd, $J_{6'-5'} = 6,0$, H6')

RMN ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 198,7 (C1'); 165,4 (C2); 150,1 (C3'); 148,9 (C8); 140,0 (C8a); 132,5 (C2'); 127,5 (C4a) ; 125,1 (C5) 118,3 (C6) ; 112,7 (C7) ; 56,3 (OCH3) ; 40,4 (C3) ; 39,2 (C4) ; 34,7 (C6') ; 33,5 (C5')

10

1.4 8-méthoxy-3,4,4a,8a-tétrahydro-spiro-chromèn-2-one-[4,4']-cyclohex-2',5'-dièn-1'-one (11)



À 125 mg (0,48 mmol; 1,0 éq.) de 8-méthoxy-3,4,4a,8a-tétrahydro-spiro-chromèn-2-one-[4,4']-cyclohex-2'-en-1'-one (10) en solution dans 12 ml de chlorobenzène anhydre contenant 400 mg de silice et 400 mg d'alumine, sont ajoutés 691 mg (1,92 mmol; 4,0 éq.) d'anhydride de benzènesélininique. Après 24 heures d'agitation au reflux, le milieu réactionnel est filtré sur fritté, rincé avec du MeOH et évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans du CH₂Cl₂ puis lavé avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous vide. La purification par flash-chromatographie sur gel de silice (élution: Heptane puis Heptane/AcOEt: 5/5)

du résidu obtenu conduit à 62 mg (50%) de 8-méthoxy-3,4,4a,8a-tétrahydro-spiro-chromèn-2-one-[4,4']-cyclohex-2',5'-dièn-1'-one (11) isolés sous la forme d'une poudre jaune.

5 P.F. : 176-178°C

S.M.H.R. (I.C., m/z): calculée pour $C_{15}H_{13}O_4^+$: 257,08139; mesurée: 257,08132

I.R. ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}): 1776 (C=O cétone) ; 1671 (C=O lactone) ; 1631 (C=C) ; 1281 (Car-O) ; 1179 (C-O)

10 S.M. (I.C., m/z): 257 (MH^+); 238 (MH^+-H_2O); 229 (MH^+-CO)

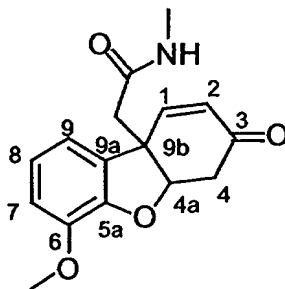
RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7,08 (1H, dd, $J_{6-5} = J_{6-7} = 8,1$, H6) ; 6,96 (1H, d, $J_{7-6} = 8,1$, H7) ; 6,89 (2H, d, $J_{3'-2'} = J_{5'-6'} = 10,3$, H3', H5') ; 6,54 (1H, d, $J_{5-6} = 8,1$, H5) ; 6,39 (2H, d, $J_{2'-3'} = J_{6'-5'} = 10,3$, H2', H6') ; 3,90 (3H, s, OCH₃) ; 2,90 (2H, s, H3)

15

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 184,5 (C1') ; 164,6 (C2) ; 148,4 (C8) ; 148,1 (C3', C5') ; 140,8 (C8a) ; 130,0 (C2', C6') ; 125,4 (C6) ; 123,1 (C4a) ; 117,6 (C5) ; 113,0 (C7) ; 56,3 (OCH₃) ; 42,8 (C4) ; 38,5 (C3)

20

1.5 4a, 9b-Dihydro-6-méthoxy-9b-{[N-méthylamino)carbonyl]méthyl}-dibenzofuran-3-one (12)



À 122 mg (0,43 mmol; 1,0 éq.) de 8-méthoxy-3,4,4a,8a-tétrahydro-spiro-chromèn-2-one-[4,4']-cyclohex-2',5'-dièn-1'-one (11) en solution dans 15 ml de tétrahydrofurane, sont ajoutés 0,13 ml (1,51 mmol; 3,5 éq.) de méthylamine en solution (40%) dans l'eau. Après 20 min d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est lavé avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium et extrait avec du CH₂Cl₂. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous vide. La purification par flash-chromatographie sur gel de silice (élution: CH₂Cl₂/MeOH: 95/5) du résidu obtenu conduit à 137 mg (100%) de 4a,9b-Dihydro-6-méthoxy-9b-([N-méthylamino)carbonyl]méthyl)-dibenzofuran-3-one (12) isolés sous la forme d'une pâte jaune.

S.M.H.R. (I.C., m/z): calculée pour C₁₆H₁₈NO₄⁺: 288,12359 ; mesurée : 288,12350

I.R. (CHCl₃) ν (cm⁻¹): 3461 (N-H); 1680 (C=O cétone) (C=O amide) ; 1620 (C=C) ; 1282 (Car-O)

S.M. (I.E., m/z): 287 (M⁺.) ; 214 (M⁺. - C₃H₆NO)

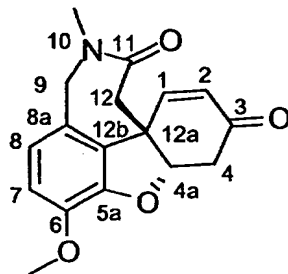
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) : 6,87 (3H, m, H7, H8, H9) ; 6,61 (1H, dd, J_{1-4a} = 1,8, J₁₋₂ = 10,0, H1) ; 6,05 (1H, s large, NH) ; 5,98 (1H, d, J₂₋₁ = 10,0, H2) ; 5,14 (1H, s large, H4a); 3,85 (3H, s, OCH₃) ; 3,16 (1H, dd, J_{4-4a} = 4,5, J_{gem} = 17,5, H4); 3,06 (1H, dd, J_{4-4a} = 2,5, J_{gem} = 17,5, H4) ; 2,91 (2H, d, J_{gem} = 15,0, CH₂) ; 2,78 (3H, s, NCH₃) ; 2,76 (3H, s, NCH₃)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) : 195,8 (C3) ; 169,4 (C=O); 147,3 (C1) ; 146,8 (C6) ; 145,0 (C9a) ; 131,8 (C5a) ; 127,0 (C2) ; 122,4 (Car) ; 115,0 (Car) ; 112,5

(Car) ; 86,2 (C4a); 56,0 (OCH₃) ; 47,7 (C9b) ; 43,4 (CH₂)
; 38,7 (C4) ; 26,4 (NCH₃)

1.6 (±)-11-oxo-narwédine ou

5 (±)-6-méthoxy-10-méthyl-galantham-1-ène-3,11 dione (1a)



A 90 mg (0,31 mmol; 1,0 éq.) de 4a,9b-Dihydro-6-méthoxy-9b-{{N-méthylamino}carbonyl}méthyl}-dibenzofuran-3-one (12) en solution dans 10 ml de 1,2-dichloroéthane,
10 sont ajoutés 38 mg (1,26 mmol; 4,0 éq.) de paraformaldéhyde et 0,3 ml (3,93 mmol; 12,5 éq.) d'acide trifluoroacétique. Après 20 heures d'agitation à 60°C, le milieu réactionnel est lavé avec une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et extrait avec
15 du CH₂Cl₂. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous vide. La purification par flash-chromatographie sur gel de silice (élution: CH₂Cl₂/MeOH: 95/5) du résidu obtenu conduit à 59 mg (63%)
20 de (±)-11-oxo-narwedine (13) isolés sous la forme d'une pâte incolore.

S.M.H.R. (I.C., m/z): calculée pour C₁₇H₁₇NO₄⁺ : 300,12359; mesurée : 300,12366

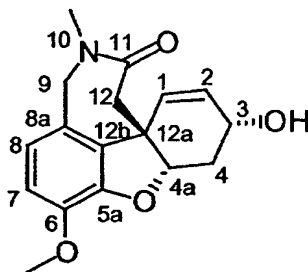
I.R. (CHCl₃) ν (cm⁻¹) : 1723 (C=O cétone) ; 1680 (C=O amide) ; 1641 (C=C) ; 1509 (Car-C) ; 1285 (Car-O)

S.M. (I.C., m/z) : 300 (MH⁺)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm) : 6,75 (2H, s, H7, H8) ;
 6,39 (1H, dd, $J_{1-4a} = 2,7$, $J_{1-2} = 10,2$, H1) ; 6,06 (1H, d,
 $J_{2-1} = 10,2$, H2) ; 4,85 (1H, d, $J_{4a-4} = 2,7$, H4a) ; 4,51
 (1H, d, $J_{\text{gem}} = 16,2$, H9) ; 4,41 (1H, d, $J_{\text{gem}} = 16,2$, H9);
 5 3,86 (3H, s, OCH_3); 3,17 (1H, dd, $J_{4-4a} = 2,7$, $J_{\text{gem}} = 17,7$,
 H4) ; 3,06 (3H, s, NCH_3); 3,03 (1H, d, $J_{\text{gem}} = 13,8$, H12);
 2,96 (1H, d, $J_{\text{gem}} = 13,8$, H12); 2,83 (1H, dd, $J_{4-4a} = 2,7$,
 $J_{\text{gem}} = 17,7$, H4)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm) : 193,7 (C3) ; 170,1 (C11)
 10 ; 147,6 (C6) ; 144,8 (C1, C5a) ; 129,8 (C12b) ; 127,7
 (C2) ; 124,9 (C8a) ; 120,3 (Car) ; 112,7 (Car) ; 87,1
 (C4a) ; 56,3 (OCH_3) ; 51,9 (C9) ; 43,8 (C12a) ; 40,5
 (C12) ; 36,4 (C4) ; 36,0 (NCH_3)

15 1.7 (\pm)-11-oxo-galanthamine ou
 (\pm)-6-méthoxy-10-méthyl-galantham-1-èn-3 α -ol-11-one (1b)



À 20 mg (0,07 mmol; 1,0 éq.) de (\pm)-11-oxo-narwedine
 13 en solution dans 2 ml de THF, sont ajoutés 0,10 ml
 20 (0,10 mmol; 1,5 éq.) de L-sélectride® en solution (1M)
 dans le THF. Après 1 heure d'agitation à -78°C , le milieu
 réactionnel est "quenché" avec du méthanol puis évaporé
 sous pression réduite. Le résidu est repris avec de
 l'AcOEt et lavé avec une solution aqueuse saturée en
 25 carbonate de sodium. La phase organique est lavée avec

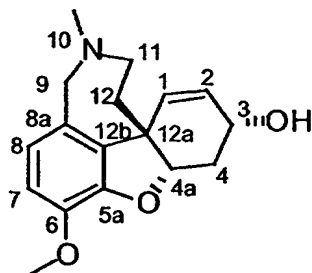
une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous vide. La purification par plaque préparative (élution: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 95/5) du résidu obtenu conduit à 18,5 mg
 5 (93%) de (\pm) -10-oxo-galanthamine (14) isolés sous la forme d'une poudre blanche.

P.F. : 191-192°C

S.M.H.R. (I.C., m/z): calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_4^+$: 302,13924; mesurée : 302,13923

- 10 I.R.. (CHCl_3) ν (cm^{-1}): 3557 (O-H) ; 1641 (C=O) (C=C); 1509 (Car-C) ; 1284 (Car-O)
- S.M. (I.C., m/z): 302 (MH^+) ; 284 (M^+-OH); 258 ($\text{M}^+-\text{C}_2\text{H}_5\text{N}$)
- RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 6,72 (2H, s, H7, H8); 6,04 (1H, dd, $J_{2-3} = 5,4$, $J_{2-1} = 10,2$, H2); 5,51 (1H, d, $J_{1-2} = 10,2$, H1); 4,76 (1H, t large, $J_{4a-4} = 1,8$, H4a) ; 4,46
 15 (1H, d, $J_{\text{gem}} = 15,9$, H9) ; 4,34 (1H, d, $J_{\text{gem}} = 15,9$, H9); 4,17 (1H, t large, $J_{3-2} = 5,4$, H3) ; 3,87 (3H, s, OCH_3); 3,04 (3H, s, NCH_3); 2,81 (1H, d, $J_{\text{gem}} = 14,1$, H12) 2,74 (1H, d, $J_{\text{gem}} = 14,1$, H12) ; 2,68 (1H, dd, $J_{4-3} = 3,6$, $J_{\text{gem}} =$
 20 15,9, H4); 2,40 (1H, s large, OH); 2,11 (1H, ddd, $J_{4-4a} = 1$
- RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm): 171,0 (C11); 146,7 (C6); 144,9 (C5a); 132,2 (C12b); 128,4 (C1, C2); 125,2 (C8a); 120,2 (Car); 112,1 (Car); 112,1 (Car); 88,4 (C4a); 61,6 (C3); 56,2 (OCH_3); 52,1 (C9); 43,4 (C12a); 41,6 (C12);
 25 36,0 (NCH_3) ; 29,3 (C4)

1.8 (\pm) -galanthamine (1c)



À 6 mg (0,15mmol; 5,5éq.) d'hydruure de lithium et d'aluminium en suspension dans 5 ml de DME, sont ajoutés goutte à goutte, à 0°C, 9 mg (0,06 mmol; 1,0 éq.) de (±)-
 5 11-oxo-galanthamine (1c) solubilisés dans 5 ml de DME. Après 12 heures d'agitation à 50°C, le milieu réactionnel est "quenché" par une solution de dithionite de sodium à 10% puis filtré sur célite (élution chloroforme). Le filtrat obtenu est lavé avec une solution aqueuse de
 10 dithionite de sodium à 10% et extrait avec du chloroforme. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous vide. La purification par plaque préparative (élution:
 15 CH₂Cl₂/MeOH: 90/10) du résidu obtenu conduit à 7 mg (80%) de (±)-galanthamine (1c) isolés sous la forme d'une poudre blanche.

I.R. (CHCl₃) ν (cm⁻¹): 3562 (O-H); 1626 (C=C); 1599 (Car-C); 1508 (Car-C); 1280 (Car-O)

20 S.M. (I.C., m/z): 287 (M⁺.); 270 (M⁺.-OH); 244 (M⁺.-C₂H₅N); 230 (M⁺.-C₃H₇N); 216 (M⁺.-C₄H₉N)

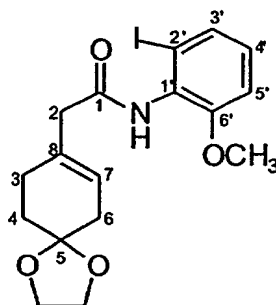
RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) δ (ppm) : 6,67 (1H, d, J₁₋₂ = 8,3, Har) ; 6,63 (1H, d, J₁₋₂ = 8,3, Har); 6,07 (1H, dd, J₁₋₃ = 1,0, J₁₋₂ = 10,3, H1); 6,01 (1H, dd, J₂₋₃ = 4,3, J₂₋₁ = 10,3, H2); 4,62 (1H, s large, H4a); 4,14 (1H, t large, J = 5,0, H3); 4,11 (1H, d, J_{gem} = 15,3, H9) ; 3,84 (3H, s, OCH₃);

3,70 (1H, d, $J_{\text{gem}} = 15,3$, H9); 3,30 (1H, td, $J_{11-12} = 1,5$, $J_{\text{gem}} = 14,3$, H11); 3,07 (1H, dt, $J_{11-12} = 3,5$, $J_{\text{gem}} = 14,3$, H11); 2,69 (1H, dt, $J_{4-4a} = 2,0$, $J_{\text{gem}} = 15,8$, H4); 2,48 (1H, s large, OH); 2,41 (3H, s, NCH₃); 2,12 (1H, dd, $J_{12-11} = 3,5$, $J_{\text{gem}} = 13,5$, H12); 2,01 (1H, ddd, $J_{4-4a} = 2,0$, $J_{4-3} = 5,0$, $J_{\text{gem}} = 15,8$, H4); 1,59 (1H, ddd, $J_{12-11} = 1,5$, $J_{12-11} = 3,5$, $J_{\text{gem}} = 13,5$, H9)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 146,0 (C6) ; 144,3 (C5a) ; 133,2 (C12b) ; 129,2 (C8a) ; 127,8 (C1) ; 127,0 (C2) ; 122,3 (C8) ; 111,4 (C7) ; 88,9 (C4a) ; 62,2 (C3) ; 60,6 (C9) ; 56,1 (OCH₃) ; 53,9 (C11) ; 48,3 (C12a) ; 42,0 (NCH₃) ; 33,8 (C12) ; 30,1 (C4)

Exemple 2: Synthèse totale d'azagalanthamine

2.1 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-èn-8-yl)-N-(2'-iodo-6'-méthoxy-phényl)-acétamide (16)



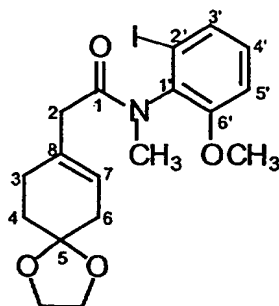
À une solution d'acide (1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-èn-8-yl) acétique (567 mg ; 2,86 mmol; 1 équ) (7) et de 2-iodo-6-méthoxyaniline (1 g ; 2,86 mmol; 1 équ) dans du dichlorométhane anhydre (30 mL) sont ajoutés de l'iodure de 2-chloro-1-méthylpyridinium (1,46 g ; 5,73 mmol; 2 équ) et de la triéthylamine (3,98 mL ; 28,65 mmol; 10 équ). Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant 20 heures.

Après refroidissement et acidification avec une solution

de HCl 1N jusqu'à pH = 5-6, le mélange est extrait avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous vide.

- 5 La purification par flash chromatographie sur gel de silice (éluant: heptane/acétate d'éthyle 4/6) conduit à 1,10 g de 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-èn-8-yl)-N-(2'-iodo-6'-méthoxy-phényl)-acétamide (16) sous la forme d'une mousse jaune (rendement: 90 %).
- 10 Analyse élémentaire calculée pour $C_{17}H_{20}INO_4$ (P.M. : 429,25) C : 47,57 ; H : 4,70 ; N : 3,26 ; O : 14,91 ; mesurée C : 47,39 ; H : 4,59 ; N : 3,01 ; O : 15,16.
I.R. ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) : 3382 (N-H) ; 1687 (C=O).
S.M. (E.S.) m/z : 429,8 $[M^+H]^+$.
- 15 R.M.N. 1H ($CDCl_3$; 300 MHz) δ (ppm) : 7,43 (dd, $J=8,0$, $J=1,2$; 1H; H3'); 7,18 (sl; 1H; NH); 6,98 (t, $J=8,0$; 1H; H4'); 6,91 (dd, $J=8,0$, $J=1,2$; 1H; H5'); 5,72 (sl; 1H; H4); 3,99 (s; 4H; Hdioxolane); 3,80 (s; 3H; OCH_3); 3,15 (s; 2H; H2); 2,45 (sl; 1H; H8); 2,37 (sl; 1H; H5); 2,37
20 (sl; 2H; H6); 1,85 (t, $J=6,4$; 2H; H7).
R.M.N. ^{13}C ($CDCl_3$; 62,9 MHz) δ (ppm): 169,2 (C(O)NH); 155,5 (C6') ; 132,9 (C1') ; 130,8 (C3') ; 129,6 (C4'); 128,1 (C8) ; 124,9 (C7) ; 111,7 (C5') ; 107,7 (C5) ; 99,8 (C2') ; 64,8 (Cdioxolane) ; 56,1 (OCH_3) ; 45,7 (C2); 35,9
25 (C6); 38,2 (C4); 35,0 (C3).

2.2 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-èn-8-yl)-N-(2'-iodo-6'-méthoxyphényl)-N-méthyl-acétamide (17)



- À une solution de 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-èn-8-yl)-N-(2'-iodo-6'-méthoxy-phényl)-acétamide (16) (1,88 g ; 4,39 mmol ; 1 éq.) dans 150 mL de tétrahydrofurane (THF) anhydre est ajoutée goutte à goutte à 0°C une suspension de NaH (263 mg ; 10,98 mmol; 2,5 éq.) dans le THF anhydre (120 mL). Après 15 minutes, le milieu réactionnel est laissé remonter à température ambiante et le sulfate de diméthyle (1,04 mL; 0,2 mmol; 2,5 éq.) est ajouté. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 2 heures puis la réaction est arrêtée par ajout d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium saturée. Après extraction avec de l'éther, les phases organiques sont lavées par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous vide. La purification par flash chromatographie sur gel de silice (éluant: heptane/acétate d'éthyle 4/6) du résidu obtenu permet d'obtenir 26,9 mg du produit 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-èn-8-yl)-N-(2'-iodo-6'-méthoxy-phényl)-N-méthyl-acétamide (17) sous la forme d'une huile incolore (rendement: 86%). Le spectre RMN ¹H révèle qu'il s'agit d'un mélange de deux rotamères en proportion 1:4 environ.
- 25 Analyse élémentaire calculée pour C₁₈H₂₂INO₄ (P.M.: 443,28) C: 48,77; H: 5,00; mesurée: C 48,98; H: 4,88.

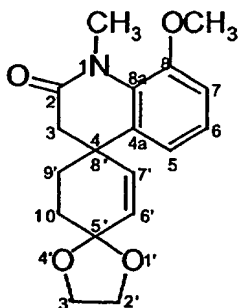
I.R. (CHCl_3) ν (cm^{-1}) : 1652 (C=O) ; 1602 (C=C).

S.M. (E.S.) m/z : 443,9 $[\text{M}^+\text{H}]^+$.

R.M.N. ^1H (CDCl_3 ; 300 MHz) δ (ppm) pour le rotamère majoritaire: 7,44 (dd, $J=8,0$, $J=1,3$; 1H ; $\text{H}3'$) ; 7,01
 5 (t, $J=8,0$; 1H ; $\text{H}4'$) ; 6,90 (dd, $J=8,0$, $J=1,3$; 1H ; $\text{H}5'$) ; 5,06 (sl ; 1H ; $\text{H}7$) ; 3,94 (s ; 4H ; Hdioxolane) ; 3,81 (s ; 3H ; OCH_3) ; 3,08 (s ; 3H ; NCH_3) ; 2,73-2,65 (système AB, $J_{\text{ab}}=15,0$; 2H ; $\text{H}2\text{a}$ et $\text{H}2\text{b}$) ; 2,21 (sl ; 2H ; $\text{H}3$) ; 2,19 (sl ; 2H ; $\text{H}6$) ; 1,78 (m ; 2H ; $\text{H}4$).

10 R.M.N. ^{13}C (CDCl_3 ; 75,4 MHz) δ (ppm) pour le rotamère majoritaire : 171,3 (C(O)NMe) ; 156,3 ($\text{C}6'$) ; 134,8 ($\text{C}1'$) ; 131,1 (C8) ; 131,0 ($\text{C}3'$) ; 130,7 ($\text{C}4'$) ; 122,5 (C7) ; 111,7 ($\text{C}5'$) ; 107,9 (C5) ; 101,7 ($\text{C}2'$) ; 64,3 (Cdioxolane) ; 55,9 (OCH_3) ; 42,2 (C2) ; 35,8 (C6) ; 34,5 (NCH_3) ;
 15 31,0 (C4) ; 27,5 (C3).

2.3 8-méthoxy-1-méthyl-3,9',10'-dihydro-1H-1',4'-dioxaspiro-quinolin-2-one-[4.8']-déc-6'-ène (18)



Une solution de tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium (36,8 mg ; 0,04 mmol; 0,05 éq.) et de 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane (32,1 mg ; 0,08 mmol ; 0,1 éq.) dans le diméthylacétamide anhydre (10 mL) est
5 maintenue sous agitation à température ambiante pendant 15 minutes. Une solution de 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-èn-8-yl)-N-(2'-iodo-6'-méthoxy-phényl)-N-méthyl-acétamide (17) (357 mg ; 0,81 mmol; 1 éq.) et de 1,2,2,6,6-pentaméthylpipéridine (582 µL; 3,22 mmol; 4 éq.) dans le
10 diméthyl-acétamide anhydre (30 mL) est alors ajoutée goutte à goutte et le milieu réactionnel est porté à 110°C pendant 23 heures. Après refroidissement à température ambiante, ajout d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium saturée et extraction avec
15 de l'acétate d'éthyle, les phases organiques sont lavées par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous vide. Après purification par flash chromatographie sur gel de silice (éluant: heptane/acétate d'éthyle 4/6) 15,0 mg du
20 produit 8-méthoxy-1-méthyl-3,9',10'-dihydro-1H-1',4'-dioxaspiro-quinolin-2-one-[4.8']-déc-6'-ène (18) sont obtenus sous la forme d'une huile jaune pâle (rendement: 80%).

S.M.H.R (I.C., m/z): calculée pour $C_{18}H_{21}NO_4^+$: 315,15;
25 mesurée : 315,14794.

I.R. ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}): 1659 (C=O lactame).

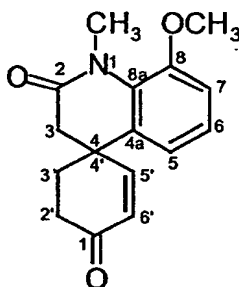
S.M. (E.S.) m/z : 316,2 $[M^+H]^+$; 338,2 $[M^+Na]^+$

R.M.N. 1H ($CDCl_3$; 300 MHz) δ (ppm): 7,04 (t, $J=8,0$; 1H ; H6) ; 6,88 (dd, $J=8,0$, $J=1,3$; 1H ; H5) ; 6,82 (dd, $J=8,0$, $J=1,3$; 1H ; H7) ; 5,88 (d, $J=10,0$; 1H ; H6') ;
30 5,62 (d, $J=10,0$; 1H ; H7') ; 4,03-3,90 (m ; 4H ;

Hdioxolane) ; 3,85 (s ; 3H ; OCH₃) ; 3,39 (s ; 3H ; NCH₃) ; 2,58-2,48 (système AB, Jab=15,0 ; 2H ; H_{3a} et H_{3b}) ; 1,85-1,73 (m ; 4H ; H_{9'} et H_{10'}) .

R.M.N. ¹³C (CDCl₃ ; 75,4 MHz) δ (ppm): 170,1 (C(O)NMe);
 5 150,4 (C₈); 136,2 (C_{7'}); 135,0 (C_{8a}); 130,5 (C_{6'}); 130,2 (C_{4a}); 124,8 (C₆); 119,4 (C₅); 112,4 (C₇); 105,3 (C_{5'}); 64,8 et 64,6 (Cdioxolane); 56,2 (OCH₃); 44,0 (C₃); 39,2 (C₄); 34,7 (NCH₃); 30,4 et 30,0 (C_{9'} et C_{10'}) .

- 10 2.4 8-méthoxy-1-méthyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one-
 [4.4']-cyclohex-5'-èn-1'-one (19)



- À 1,10 g (3,49 mmol; 1,0 éq.) de 8-méthoxy-1-méthyl-
 3,9',10'-dihydro-1H-1',4'-dioxaspiro-quinolin-2-one-
 15 [4.8']-déc-6'-ène (18) solubilisé dans 60 ml de CH₂Cl₂
 anhydre est ajouté 1,15 g (3,49 mmol; 1,0 éq.) de
 tétrafluoroborate de triphénylcarbénium. Après 1 heure
 d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel
 est hydrolysé avec de l'eau puis extrait avec du CH₂Cl₂.
 20 La phase organique est lavée par une solution aqueuse
 saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de
 magnésium et évaporée sous vide. La purification par
 flash-chromatographie sur gel de silice (élution:
 Heptane/AcOEt: 4/6) du résidu obtenu conduit à 898,5 mg
 25 de 8-méthoxy-1-méthyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one-
 [4.4']-cyclohex-5'-èn-1'-one (19) isolés sous forme d'une
 mousse jaune (rendement: 95 %).

S.M.H.R. (I.C., m/z): calculée pour $C_{16}H_{17}NO_3^+$: 271,12 ;
mesurée : 271,12114.

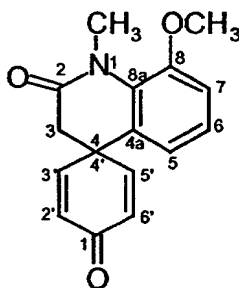
I.R. ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}): 3000 (C-H) ; 1677 (C=Oamide ;
C=Oènone) ; 1370 (C=C) ; 1262 (C-OMe) ; 1086 (C-H.Ar).

5 S.M. (I.E.) m/z : 271 [M^+].

R.M.N. 1H ($CDCl_3$; 250 MHz) δ (ppm) : 7,08 (q ; J = 8,4 ;
J = 7,6 ; 1H ; H6) ; 6,96 (q ; J = 8,4 ; J = 1,4 ; 1H ;
H5) ; 6,77 (q ; J = 7,6 ; J = 1,4 ; 1H ; H7) ; 6,63 (d ; J
= 10,2 ; 1H ; H5') ; 3,88 (s ; 3H ; OCH3) ; 3,42 (s ; 3H
10 ; NCH3) ; 2,68 (système AB ; 2H, H3a et H3b ; Jab = 15,1)
; 2,43 (m ; 2H ; H3') ; 2,10 (t ; J = 6,9 ; 2H ; H2').

R.M.N. ^{13}C ($CDCl_3$; 75,4 MHz) δ (ppm) : 198,8 (C1') ; 169,0
(C2) ; 152,4 (C5') ; 150,6 (C8) ; 132,6 (C8a) ; 131,1
(C6') ; 130,1 (C4a) ; 125,1 (C6) ; 118,5 (C7) ; 112,8
15 (C5) ; 56,1 (OCH3) ; 43,0 (C3) ; 39,8 (C4) ; 34,7 (NCH3) ;
33,8 (C2') ; 31,5 (C3').

2.5 8-méthoxy-1-méthyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one-
[4.4']-cyclohex-2',5'-dièn-1'-one (20)



20

À 120 mg (0,44 mmol; 1,0 éq.) de 8-méthoxy-1-méthyl-
3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one-[4.4']-cyclohex-5'-èn-1'-
one 19 en solution dans 10 ml de chlorobenzène contenant
400 mg d'alumine et 400 mg de silice, sont ajoutés 637 mg
25 (1,77 mmol; 4,0 éq.) d'anhydride de benzènesélininique.

Après 24 heures d'agitation au reflux, le milieu réactionnel est filtré sur fritté, lavé avec du MeOH et évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris et extrait avec du CH₂Cl₂, la phase aqueuse étant saturée en chlorure de sodium. La phase organique est lavée par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous vide. La purification par flash-chromatographie sur gel de silice (élution: Heptane/Acétate d'éthyle: 3,5/6,5) du résidu obtenu conduit à 73 mg de 8-méthoxy-1-méthyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one-[4.4']-cyclohex-2',5'-dièn-1'-one (20) isolés sous forme d'une mousse jaune (rendement: 61 %).

Analyse élémentaire calculée pour C₁₆H₁₅NO₃ (P.M. : 269)
C : 71,36 ; H : 5,61 ; N : 5,20 ; O : 17,82 ; mesurée: C: 69,33 ; H : 5,58 ; N : 5,19 ; O : 17,38.

I.R. (CHCl₃) ν (cm⁻¹): 2962 (C-H); 1669 (C=O_{amide}; C=O_{diènone}); 1600 (C=C); 1370 (C-N); 1261 (C-OCH₃); 1097 (C-H.Ar).

S.M. (I.E.) m/z : 269 [M⁺].

R.M.N. ¹H (CDCl₃ ; 300 MHz) δ (ppm) : 7,06 (q ; J = 7,9 ; J = 8,1 ; 1H ; H6) ; 6,95 (q ; J = 8,3 ; J = 1,3 ; 1H ; H7) ; 6,89 (d ; J = 9,8 ; 2H ; H3' et H5') ; 6,65 (q ; J = 1,0 ; J = 7,6 ; 1H ; H5) ; 6,37 (d ; J = 9,8 ; 2H ; H2' et H6') ; 3,88 (s ; 3H ; OCH₃) ; 3,47 (s ; 3H ; NCH₃) ; 2,70 (s ; 2H ; H3).

R.M.N. ¹³C (CDCl₃ ; 75,4 MHz) δ (ppm) : 185,0 (C1') ; 168,2 (C2') ; 150,4 (C8) ; 149,0 (C3'/C5') ; 130,4 (C4a) ; 129,8 (C2'/C6') ; 129,3 (C8a) ; 125,5 (C6) ; 118,2 (C5) ; 113,3 (C7) ; 56,0 (OCH₃) ; 43,5 (C3) ; 34,7 (NCH₃).

2.6 (+)-11-oxo-azanarwédine (21)

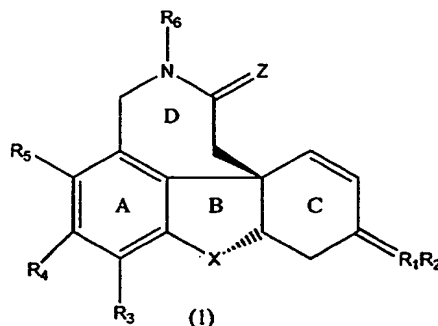
Ce composé est préparé à partir de la 8-méthoxy-1-méthyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one-[4.4']-cyclohex-2',5'-dièn-1'-one (20) selon le mode opératoire décrit
5 aux étapes 1.5 et 1.6 de l'exemple 1.

2.7 (+)azagalanthamine (22)

Ce composé est obtenu à partir de (21) selon le mode opératoire décrit aux étapes 1.7 et 1.8 de l'exemple 1.

REVENDICATIONS

1. Procédé de synthèse de composés de formule (1)



dans laquelle

- 5 soit R₁ représente un atome d'hydrogène et R₂ représente un groupe hydroxy, soit R₁ et R₂ forment ensemble =O, R₃, R₄ et R₅ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy ou un groupe (C₁-C₁₂)alcoxy,
- 10 R₆ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₁₂)alkyle, un groupe -(CH₂)_nNR₇R₈ ou un groupe -(CH₂)_nN⁺R₇R₈R₉ où n = 1 à 12, R₇ et R₈ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène; un radical cyano; (C₁-C₄)alkyle; aryl(C₁-C₄)alkyle; aryl
- 15 (C₁-C₄)alcényle; (C₁-C₄)alkyl-carbonyle ou arylcarbonyle; les radicaux alkyle, alcényle et aryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux halo, hydroxy, alcoxy, alkylthio, acyle, carboxy libre, salifié
- 20 ou estérifié, cyano, nitro, mercapto ou amino, le radical amino étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyles identiques ou différents; ou R₇ et R₈ sont liés entre eux et forment, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle; et R₉

représente un atome d'hydrogène, un radical cyano, (C₁-C₄)alkyle, aryl(C₁-C₄)alkyle, aryl(C₁-C₄)alcényle, alkylcarbonyle ou arylcarbonyle, les radicaux alkyle, alcényle et aryle étant éventuellement substitués par un

5 ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux halo, hydroxy, alcoxy, alkylthio, acyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, cyano, nitro, mercapto ou amino, le radical amino étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux

10 alkyles identiques ou différents;

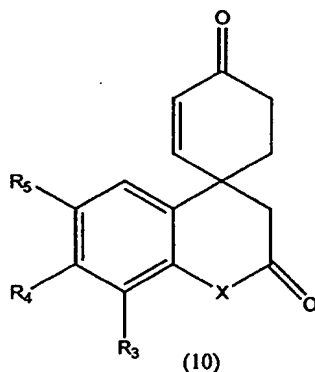
Z représente soit deux atomes d'hydrogène, soit un atome d'oxygène et

X représente soit un atome d'oxygène, soit un atome de soufre, soit un atome d'azote, soit un groupe -SO, soit

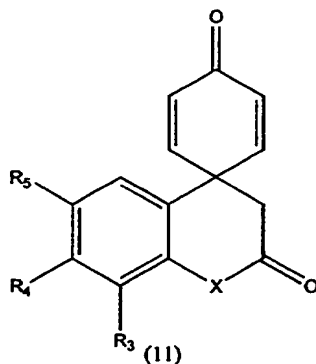
15 un groupe -SO₂, soit un groupe -NR₆ où R₆ est tel que défini précédemment ou représente un groupe protecteur d'amine,

caractérisé en ce qu'il comprend une étape dans laquelle on réalise l'oxydation d'une cétone α,β-éthylénique de

20 formule (10)



en spirodiénone de formule (11),



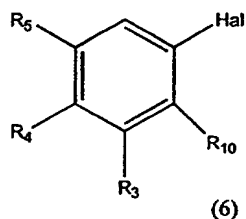
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'oxydation est réalisée en présence d'anhydride benzènesélininique mélangé à un support, de préférence
5 inorganique.

3. Procédé selon l'une quelconques des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que le support est choisi dans le groupe comprenant les tamis moléculaires et les
10 mélanges de silice et d'alumine.

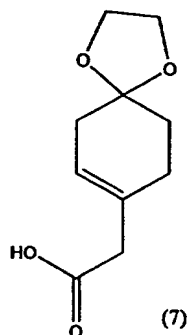
4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que le mélange de silice et d'alumine est un mélange 50/50.

15

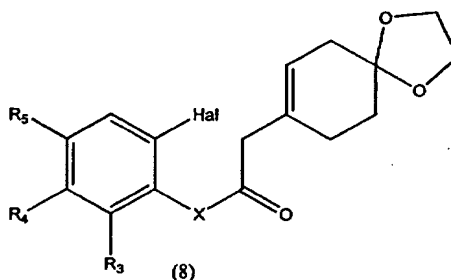
5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'on fait réagir un dérivé de formule (6)



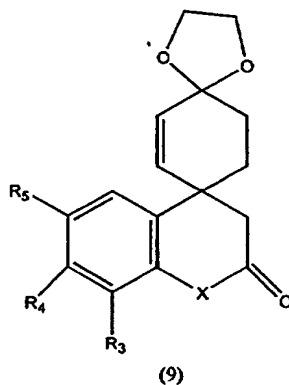
dans laquelle Hal représente un atome d'halogène choisi parmi les atomes de brome et d'iode, R_3 , R_4 et R_5 sont tels que définis dans la revendication 1 et R_{10} représente un groupe amine ou un groupe hydroxy, avec
 5 l'acide (1,4-dioxaspiro[4.5]déc-7-en-8-yl)-acétique de formule (7),



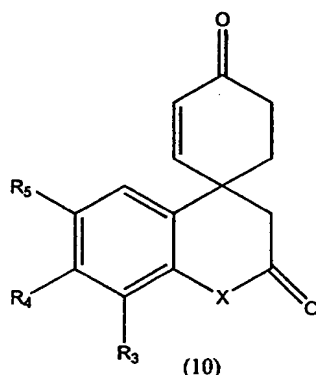
et on obtient un composé de formule (8)



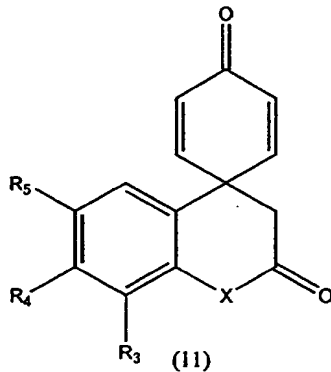
que l'on cyclise par une réaction intramoléculaire de Heck pour obtenir un composé de formule (9)



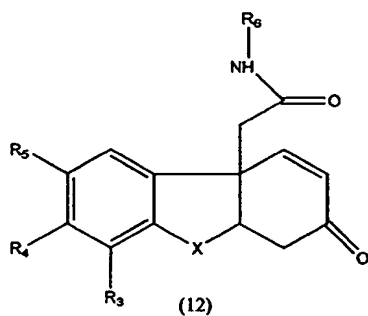
en présence d'un catalyseur au palladium ou précurseur de palladium 0 et de ligands bidentate d'alkylphosphine dans un solvant, puis on déprotège la fonction dioxolane du composé de formule (9) pour obtenir la cétone α,β -éthylénique de formule (10)



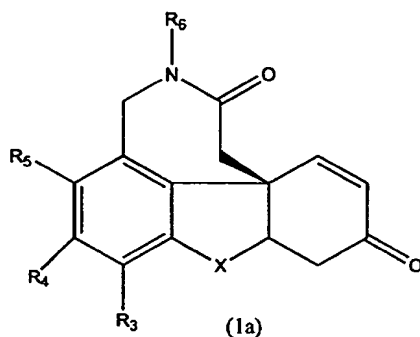
que l'on oxyde en présence d'anhydride benzèneselininique additionné à un mélange de silice et d'alumine 50/50 et on obtient un composé de formule (11)



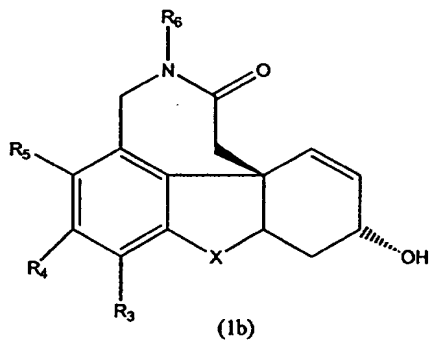
10 sur laquelle on fait réagir une amine de formule NHR_6 où R_6 est tel que défini dans la revendication 1 et on obtient, par ouverture de la lactone, l'amide correspondant de formule (12)



que l'on cyclise pour obtenir un composé de formule (1a)

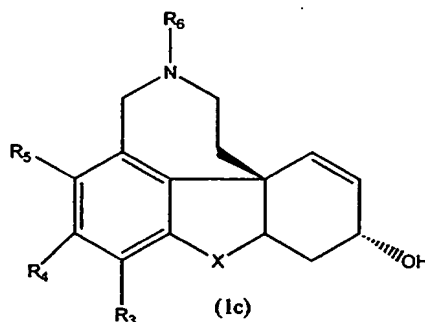


que l'on soumet éventuellement à une réduction diastéréosélective pour obtenir le dérivé de formule (1b) correspondant,



5

dont on peut également réduire la fonction amide, si on le souhaite, pour obtenir un composé de formule (1c).

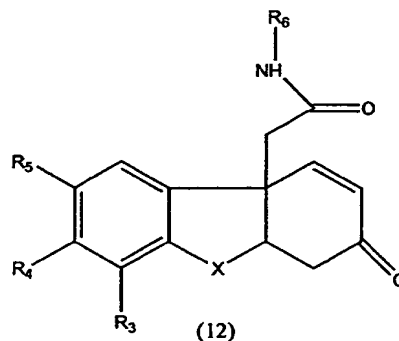
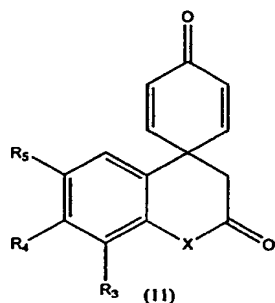


6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'on réalise le dédoublement du composé de formule (12) puis on continue la synthèse et on obtient les composés de formule (1a) à (1c) sous leurs formes optiquement actives.

7. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'on réalise le dédoublement du composé de formule (1a) puis on continue la synthèse et on obtient les composés de formule (1b) à (1c) sous leurs formes optiquement actives.

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que l'on prépare la galanthamine sous forme de racémate ou de ses isomères optiquement purs.

9. Composés de formules (11) et (12)

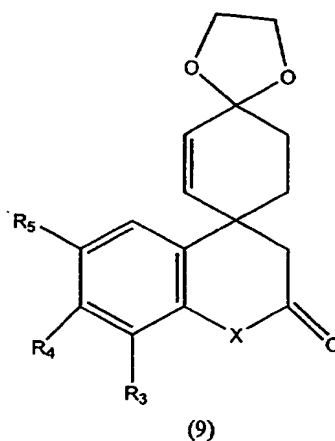
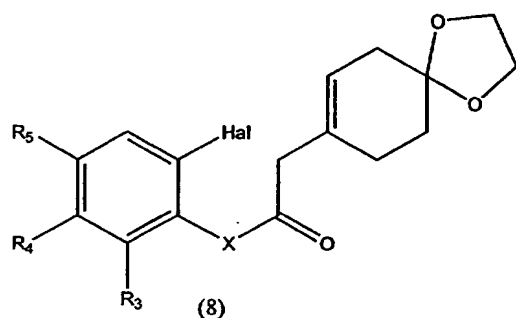


dans lesquelles R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et X sont tels que définis dans la revendication 1, utiles comme intermédiaires de synthèse dans un procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7.

5

10. Composés selon la revendication 9, caractérisés en ce que $R_3 = \text{OCH}_3$, $R_4 = R_5 = \text{H}$ et $X = \text{O}$, NH ou N-CH_3 .

11. Composés de formules (8) et (9)



10 dans lesquelles Hal, R_3 , R_4 et R_5 sont tels que définis dans la revendication 1 et X représente soit un atome de soufre, soit un atome d'azote, soit un groupe $-\text{SO}$, soit un groupe $-\text{SO}_2$, soit un groupe $-\text{NR}_6$ où R_6 est tel que défini dans la revendication 1 ou représente un groupe

15 protecteur d'amine.

12. Composés selon la revendication 11, caractérisés en ce que $\text{Hal} = \text{I}$, $R_3 = \text{OCH}_3$, $R_4 = R_5 = \text{H}$ et $X = \text{NH}$ ou N-CH_3 .

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement
national

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FA 605886
FR 0107859

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
Y	DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; DRAGOJLOVIC, VELJKO: "Preparation of cyclopentenones by benzeneseleninic anhydride oxidation of cyclopentanones" retrieved from STN Database accession no. 131:31739 XP002188031	1-4	C07D223/16 C07D309/28 C07D307/91 C07D317/72
A	* abrégé * & J. CHEM. RES., SYNOP. (1999), (4), 256-257, 1240-1246 ,	5-8	
Y	--- D.H.R. BARTON ET AL.: JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, 1980, pages 2209-2212, XP002188027 LETCHWORTH GB	1-4	
A	* schema A, page 2210 *	5-8	
Y	--- D.H.R. BARTON ET AL.: JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, 1982, pages 1919-1922, XP002188028 LETCHWORTH GB	1-4	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7) C07D
A	* composés (7)-(8) *	5-8	
Y	--- D.H.R. BARTON ET AL.: JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, 1982, pages 1947-1952, XP002188030 LETCHWORTH GB	1-4	
A	* abrégé *	5-8	
	--- -/--		
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
23 janvier 2002		Frelon, D	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

2

EPO FORM 1503 12.89 (P04C14)

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement
national

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FA 605886
FR 0107859

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	T.G. BACK: JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL COMMUNICATIONS, 1978, pages 278-279, XP002188066 LETCHEWORTH GB * schéma 2 *	1-8	
A,D	GRAS E ET AL: "A formal synthesis of (+/-) lycoramine via an intramolecular Heck reaction" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 40, no. 52, 24 décembre 1999 (1999-12-24), pages 9243-9244, XP004183640 ISSN: 0040-4039 * le document en entier *	5-8	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
23 janvier 2002		Frelon, D	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

2
EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)